# EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

# TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. le Docteur Jules AUCLAIR

1901

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1901

# TITRES

Interne des Hopitaux de Paris (1893)

Docteur en médecine (1897)

Ancien moniteur de Bactériologie au laboratoire de la clinique des maladies des enfants (1889-1898)

Préparateur de Bactériologie au laboratoire de la clinique des maladies des enfants, depuis 1898

Lauréat de l'Académie de médecine
(Arrérages du prix Audiffred, 1898).

Lauréat de l'Institut
(Prix Bréhant de l'Académie des sciences, 1900).

Lauréat de l'Académie de médecine
(Prix Marie Chevallier, 1900).

Lauréat de la Faculté de médecine
(Prix Lacaze, 1900.)

# TRAVAUX

---

I. — **L'albuminurie dans la rougeole** (en collaboration avec M. L. GUINON), in *Traité* CHARCOT-BOUCHARD, t. II, p. 90.

II. — **Anévrisme de la crosse de l'aorte. Dysphagie, inanition, œdème du corps thyroïde.** In *Thèse* de B. GUIGON), Paris, 1893.

III. — **L'angine du rhumatisme articulaire aigu.** *Bulletin médical*, 1894, n° 14.

IV. — **Rhumatisme blennorragique traité par les frictions mercurielles. Guérison.** Obs. IV et V de la *Thèse* de DETCHART, Paris 1895.

V. — **Cirrhose atrophique chez un jeune homme de dix-neuf ans.** Obs. I. de la *Thèse* de BOUTÉ, Paris, 1896.

VI. — **Dyspnée paroxystique d'origine cardiaque sans angine de poitrine.** *Bulletins de la Soc. anatomique*, 1895, p. 495 et suiv.

VII. — **Rhumatisme articulaire chronique consécutif au rhumatisme articulaire aigu.** Obs. II et III de la *Thèse* de Mlle SELACOVITCH, Paris, 1896.

VIII. — **Névrogliome.** *Bulletins de la Soc. anatomique*, 1896, p. 25.

IX. — **Kyste de la dure-mère.** *Bulletins de la Soc. anatomique*, 1896, p. 107 et suiv.

X. — **Lymphadénome du médiastin comprimant les gros vaisseaux de la base du cœur.** *Bulletins de la Soc. anatomique*, 1896, p. 173.

XI. — **Essai de sérothérapie expérimentale antituberculeuse, à l'aide du sang de poules traitées.** *Arch. de méd. expérim.*, juillet 1896.

XII. — **La tuberculose humaine chez le pigeon. Recherches sur la localisation du bacille tuberculeux humain dans l'organisme de cet oiseau.** *Arch. de méd. expérim.*, mai 1897.

XIII. — **Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement.** *Thèse de doctorat*, mai, 1897.

XIV. — **Recherches sur la virulence du bacille tuberculeux humain provenant de sources cliniques diverses.** *Arch. de méd. expérim.*, n° 6, novembre 1897.

XV. — **Tuberculose péritonéo-pleurale subaiguë.** *Presse médicale*, 2 mars, 1898.

XVI. — **Les poisons du bacille tuberculeux humain. La dégénérescence caséeuse** (2e MÉMOIRE). *Revue de la Tuberculose*, juillet 1898.

XVII. — **Les poisons du bacille tuberculeux humain. Recherches sur la pneumonie tuberculeuse.** *C. R. de l'Académie de médecine*, 10 juillet 1898.

XVIII. — **Les poisons du bacille tuberculeux humain. Recherches sur la pneumonie tuberculeuse** (3e MÉMOIRE). *Arch. de méd. expérim.*, mai 1899.

XIX. — **Les poisons du bacille tuberculeux humain. La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse** (4e MÉMOIRE). *Arch. de méd. expérim.*, mars 1900.

# EXPOSÉ ANALYTIQUE

Au cours de mon internat, il m'a été donné d'observer dans les services hospitaliers de mes maîtres un certain nombre de faits intéressants. Ils ont été publiés pour la plupart dans les *Bulletins de la Société anatomique*, ou dans des thèses inspirées par mes maîtres ou par moi.

D'autre part, je poursuis depuis plus de dix ans l'étude expérimentale de la tuberculose, dans le laboratoire de M. le professeur Grancher, et sous la haute direction de ce maître. Cette dernière étude représente la partie capitale de mon œuvre, c'est elle qui sera surtout exposée dans les pages qui vont suivre.

---

I

## ÉTUDES CLINIQUES

### L'angine du rhumatisme articulaire aigu. (III.)

M'appuyant sur les descriptions déjà anciennes de Stoll, de Bouillaud et surtout de Lasègue, sur l'étude plus récente de M. L. de Saint-Germain et sur mes propres observations, j'ai montré que l'angine n'était pas un phénomène rare dans l'évolution de la polyarthrite rhumatismale aiguë ou subaiguë.

L'angine précède généralement de quelques jours les douleurs articulaires, parfois elle est contemporaine, plus rarement elle survient après la fluxion articulaire.

Elle appartient généralement au groupe des angines rouges ; un

exsudat léger a été noté (de Saint-Germain), mais son existence est rare.

La rougeur couvre le voile du palais, les amygdales, la partie postérieure de la voûte palatine, le naso-pharynx. Au début, elle peut prédominer en un point et n'envahir que secondairement les autres parties.

Les symptômes fonctionnels sont : une dysphagie plus ou moins marquée, une sensation de sécheresse au niveau de la gorge. La fièvre peut manquer au début, surtout quand l'angine précède de plusieurs jours les manifestations articulaires.

La durée de l'angine est ordinairement de quelques jours ; bien souvent elle a disparu au moment où surviennent les autres symptômes rhumatismaux. Rarement elle persiste pendant toute la durée des douleurs articulaires. Sa fréquence serait variable, suivant les auteurs ; Kingston Fowler l'a notée dans 80 p. 100 des cas de rhumatisme. Ce chiffre nous paraît exagéré. J'accepterais plus volontiers celui de M. de Saint-Germain, qui trouve l'angine dans la moitié des cas de polyarthrite rhumatismale aiguë.

L'angine du rhumatisme est intéressante à bien connaître ; son importance séméiologique est quelquefois considérable, quand le diagnostic se pose entre le rhumatisme articulaire aigu et certaines arthrites infectieuses. Sa présence fera penser à la première affection. Sa nature intime, comme celle du rhumatisme articulaire aigu, est encore à élucider.

### Tuberculose péritonéo-pleurale subaiguë. (XV.)

J'ai eu l'occasion d'étudier dans le service du regretté professeur Straus, alors que j'étais son interne, un cas de tuberculose péritonéo-pleurale subaiguë. La malade guérit. L'intérêt de cette observation réside dans la constatation du bacille du Koch dans l'épanchement liquide de la plèvre.

II

## RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TUBERCULOSE

### Essais de sérothérapie expérimentale antituberculeuse à l'aide du sang de poules traitées. (XI.)

Quelque idée que l'on se fasse sur l'origine des tuberculoses humaine et aviaire, tout le monde admet aujourd'hui la différence qui les sépare, tant au point de vue de la culture que de leurs réactions sur les animaux. Dans l'immense majorité des cas, — nous dirions volontiers dans tous, — la poule est réfractaire au bacille tuberculeux humain.

Profitant de cette immunité naturelle, nous avons cherché à développer dans le sang de la poule des qualités antitoxiques ou bactéricides à l'aide de l'inoculation à ces animaux du bacille humain ou des produits élaborés par lui dans le bouillon de culture. Nous avons ensuite injecté le sang ou le sérum de ces poules ainsi traitées à des sujets facilement tuberculisables, pour savoir s'ils acquerraient de ce fait une immunité relative contre la maladie. Il n'est pas impossible, en effet, que le sang d'animaux résistant à un microbe puisse après traitement fournir un sérum antitoxique contre le poison de ce microbe. Témoin le rat pour la diphtérie, ainsi que l'a démontré Aronson.

Nos poules ont été traitées de deux façons : par des cultures de bacilles tuberculeux humains, et à l'aide de produits toxiques retenus dans les bouillons de culture de ces bacilles.

A). — *Poules inoculées avec le bacille tuberculeux humain.*

L'inoculation a été faite soit dans le sang, soit dans le péritoine ou le tissu cellulaire sous-cutané. Une vingtaine de poules ont été ainsi traitées. La plupart sont mortes dès la deuxième ou troisième inoculation et n'ont pu être utilisées pour nos recherches. Leur autopsie, comme celle des poules qui ont survécu plus longtemps, a toujours été négative au point de vue de l'infection tuberculeuse.

Des poules ayant survécu assez longtemps sans maigrir, certaines ont reçu jusqu'à dix inoculations d'un demi-centimètre cube chacune, dans l'espace de six à sept semaines. Passé ce temps, elles ont été saignées et leur sérum a été injecté à des cobayes.

Ces cobayes inoculés avec de la tuberculose humaine virulente, en même temps que des témoins, ont reçu jusqu'à 7 centimètres cubes de ce sérum, sous la peau, en plusieurs injections. Ils sont morts avec des lésions classiques de tuberculose, et à peu près dans le même laps de temps que les témoins.

B). — *Poules inoculées avec les bouillons de culture filtrés de bacilles tuberculeux humains.*

Le bouillon de culture injecté était préalablement filtré sur bougie Chamberland L'injection a été faite tantôt sous la peau, tantôt dans le péritoine. Plusieurs poules sont mortes au cours du traitement. D'autres ont résisté sans maigrir pendant plusieurs mois et ont pu recevoir jusqu'à huit injections de 1 centimètre cube chacune. Leur sérum injecté à la dose de quelques centimètres cubes, à des cobayes infectés de tuberculose humaine, en même temps qu'à des animaux témoins, n'a pas modifié l'évolution de la maladie. Animaux traités et témoins sont morts à peu près dans le même temps.

De ces recherches nous avons dégagé la conclusion suivante :

L'inoculation à des poules de bacilles tuberculeux humains virulents ou de leurs toxines solubles dans le bouillon de culture ne paraît pas développer dans le sang de ces animaux un principe antitoxique ou antibacillaire.

**La tuberculose humaine chez le pigeon. Recherches sur la localisation du bacille tuberculeux humain dans l'organisme de cet oiseau.** (XII.)

M. Hip. Martin a démontré que les poules ne prennent pas la tuberculose de l'homme et conservent toutefois pendant longtemps des bacilles de Koch dans leur organisme. Plusieurs poules inoculées, et sacrifiées cinquante-deux jours, quatre mois, six mois et sept mois et demi après l'injection, furent trouvées indemmes de toute lésion tuberculeuse, et pourtant le sang de ces poules inoculé à des cobayes fit éclater la tuberculose chez plusieurs d'entre eux.

En 1893, A. Gärtner reprit ces recherches et obtint des résultats confirmant les conclusions de M. H. Martin. Cinquante et quatre-vingts jours après l'inoculation de bacilles tuberculeux humains à des poules, il trouvait encore des bacilles de Koch dans le sang de ces oiseaux.

Ces données nous ont conduit à rechercher si le pigeon comme la poule était réfractaire à la tuberculose humaine, et, dans ce cas, en quel organe se localisait le bacille et la durée approximative de son séjour.

Dans une première série d'expériences, trois pigeons ont été inoculés dans le péritoine, à une ou deux reprises, avec des bacilles tuberculeux humains virulents. Tous sont morts, d'un à quatre mois après ces inoculations, et, à l'autopsie, nous n'avons trouvé aucune lésion tuberculeuse. Le pigeon comme la poule réfractaire à la tuberculose de l'homme subit cependant l'intoxication développée par l'inoculation de ces bacilles.

Dans une deuxième série d'expériences, deux pigeons inoculés dans le péritoine avec de la tuberculose humaine virulente furent sacrifiés sept et quatorze jours après l'infection. J'inoculai des cobayes respectivement avec le sang, la pulpe du poumon et du foie de ces oiseaux. Deux cobayes qui avaient reçu le sang à la dose de 3 et 6 centimètres cubes chacun survécurent indéfiniment; leur autopsie, faite plus d'un an après l'inoculation de tuberculose virulente, montra l'intégrité absolue des organes.

Des cobayes injectés avec la pulpe du poumon, un seul succomba, avec des lésions discrètes de tuberculose, cinq mois après l'injection. Quant aux animaux qui avaient reçu la pulpe du foie, l'un d'eux survécut indéfiniment, le second mourut neuf mois plus tard. Il présentait une orchite tuberculeuse.

Ces résultats confirment en partie ceux qui avaient été vus par H. Martin. Ils en diffèrent par la localisation du bacille, que nous avons trouvé tantôt dans le foie, tantôt dans le poumon, mais jamais dans le sang.

A un point de vue général, ces faits sont intéressants à noter. Ils témoignent de la résistance du bacille tuberculeux, même dans un organisme réfractaire à la maladie; et, chez les êtres susceptibles d'être impressionnés par la tuberculose humaine comme l'homme, ils peuvent servir à expliquer les retours offensifs de la maladie, après qu'une longue période d'accalmie permettait d'espérer une guérison définitive.

**Recherches sur la virulence des bacilles tuberculeux humains provenant de sources cliniques diverses.** (XIV.)

Il n'y a pas encore longtemps, on séparait nettement, au point de vue pathogénique, les lésions scrofuleuses des lésions tuberculeuses. La découverte de Koch, en 1882, montra que son bacille était la cause des lésions tuberculeuses proprement dites

et des lésions scrofuleuses. La scrofule perdit ainsi son autonomie et rentra dans le cadre de la tuberculose.

De ce jour, une nouvelle question surgit. Si les manifestations tuberculeuses et scrofuleuses étaient dues à un même agent, ne devait-on point chercher, dans une gamme de virulence variée, la cause qui faisait avec le même microbe, là une lésion viscérale, généralisée, à évolution souvent rapide et mortelle, ailleurs une lésion surtout phériphérique, locale (tuberculose de la peau, des os, des articulations...), à marche généralement lente, avec tendance à la guérison? Les auteurs se partagèrent en deux camps : les uns, avec Arloing et ses élèves, Courmont et Dor, Pégurier, Denis, admettaient une sorte de dualité du bacille tuberculeux; pour ces auteurs, la tuberculose viscérale était le fait de bacilles de Koch très virulents; la scrofule et les tuberculoses locales étaient au contraire engendrées par des bacilles atténués.

Déjà, au Congrès de la tuberculose de 1888, Nocard avait protesté contre ce nouveau dualisme et fait remarquer que les différences d'allure de la tuberculose et de la scrofule étaient beaucoup plus une question de terrain que de virulence du germe. De Renzi, Leloir, Straus se rangèrent à ces conclusions. Ce dernier auteur fit remarquer que Koch, déjà, avait pratiqué des cultures avec des produits provenant de diverses tuberculoses locales, notamment avec des fragments de lupus, et qu'il n'avait pas observé de différence entre les effets de l'inoculation de ces cultures et celle de cultures tuberculeuses d'autre origine.

En présence de ces divergences d'opinions, et sur le conseil de notre maître, M. Grancher, nous avons entrepris des recherches personnelles sur ce sujet.

Nous avons étudié, au point de vue de la culture et de leur réaction sur le cobaye, quatre variétés de bacilles tuberculeux provenant :

D'une tuberculose ganglionnaire à évolution rapide;

D'une tuberculose pulmonaire à marche très lente;

D'une méningite tuberculeuse aiguë (évolution en trois semaines);

D'une tuberculose ganglionnaire à type scrofuleux très net.

A cause de la difficulté que l'on éprouve à obtenir des cultures par l'ensemencement direct des produits tuberculeux humains en milieu artificiel, nous avons d'abord inoculé ces produits à des cobayes, et nous nous sommes servi pour l'ensemencement des organes tuberculisés de ces derniers animaux. Dans un cas, toutefois, la tuberculose ganglionnaire à type scrofuleux, nous avons ensemencé directement de l'homme au tube de pomme de terre.

La mort du cobaye est survenue plus ou moins vite. Cette rapidité nous a paru en relation surtout avec le nombre de bacilles que contenaient les organes. Tandis que le cobaye inoculé avec le pus ganglionnaire correspondant à une tuberculose pulmonaire d'évolution rapide survécut cinq semaines seulement, ceux qui avaient reçu les crachats de la malade atteinte de tuberculose pulmonaire ou les fragments des méninges tuberculeuses succombèrent plus de cinq mois après l'infection. Or, dans l'abcès ganglionnaire, les bacilles étaient assez nombreux pour en trouver plusieurs sur une préparation microscopique, et dans les crachats et les méninges ils étaient si rares, que cinq ou six préparations microscopiques furent nécessaires pour en déceler quelques-uns.

Les tubes de pomme de terre glycérinée ensemencés avec les organes tuberculeux provenant de ces différents animaux donnèrent des cultures plus ou moins rapides. Par des passages successifs en milieu artificiel, passages de même nombre, pour chaque tuberculose originelle, nous avons obtenu très vite des cultures ayant des caractères identiques. Ces dernières cultures furent inoculées à des cobayes. L'âge des cultures inoculées était exactement le même. Pour ne rien abandonner au hasard, nous inoculâmes, pour chaque tuberculose, plusieurs cobayes, en ayant soin que les animaux reçussent la même dose. L'inoculation fut toujours pratiquée dans le péritoine. Les cobayes succombèrent dans un laps de temps variant entre quatre et six

semaines. Parmi les animaux qui succombèrent les premiers, comme parmi ceux qui résistèrent plus longtemps, il y en avait d'inoculés avec nos différentes sources de tuberculose.

Les lésions constatées à l'autopsie étaient du même ordre, quelle que fût l'origine de la tuberculose ayant servi à l'inoculation. Les cobayes qui moururent les premiers présentaient surtout des lésions du foie, de la rate et du grand épiploon, avec extension des tubercules aux ganglions rétro-sternaux ; le poumon était généralement indemne. Ceux qui succombèrent les derniers avaient, en outre, des lésions précédentes plus avancées, des tubercules assez nombreux dans le poumon.

De cet exposé de nos expériences, nous avons conclu que, quelle que soit l'origine de la tuberculose humaine : *tuberculose à marche aiguë* ou *tuberculose à évolution lente, tuberculose viscérale* ou *tuberculose chirurgicale*, les cultures qui en dérivent revêtent très vite les mêmes caractères morphologiques, quand on les cultive dans des conditions identiques, et montrent la même virulence vis-à-vis du cobaye.

On pourrait nous objecter que le passage des bacilles tuberculeux à travers l'organisme des cobayes a exalté la virulence de ceux qui étaient atténués. Mais ce passage a été pratiqué aussi bien pour les variétés qui provenaient d'une tuberculose aiguë que pour celles qui étaient issues d'une tuberculose chronique, et cependant la virulence s'est trouvée la même, après ce passage, dans tous les cas. Si la virulence était renforcée pour la dernière culture, elle devait l'être également pour la première ; le point de départ étant différent, le point d'arrivée eût dû l'être aussi ; l'expérimentation nous a démontré le contraire.

D'ailleurs dans un cas, et il s'agissait d'une tuberculose *d'origine scrofuleuse*, l'ensemencement fut fait directement de l'homme au milieu artificiel ; les cultures qui en résultèrent avaient cependant la même virulence que les autres.

De l'ensemble de ces expériences, nous avons pu conclure : *Nous ne connaissons pas jusqu'ici de bacilles tuberculeux humains*

*atténués, au sens que Pasteur attachait à ce mot;* tout au plus pouvons-nous admettre qu'il en existe d'affaiblis.

Depuis la publication de ce mémoire, un médecin espagnol, le Dr Ferran, de Barcelone, a montré qu'en partant du bacille de Koch virulent, on pouvait obtenir, par l'agitation dans les tubes du bouillon, des bacilles tuberculeux modifiés à tel point : qu'ils perdent leur virulence, leur réaction colorante et se développent en culture homogène. M. Ferran a prétendu que ces bacilles profondément modifiés étaient capables de récupérer en partie leur virulence quand on les inoculait au cobaye ; la tuberculose expérimentale qu'ils provoquent garde dans les générations successives une grande lenteur d'évolution. Il y aurait bien là, cette fois, une race de bacilles tuberculeux véritablement atténuée. Sans rien préjuger de l'avenir, et d'après des recherches que nous poursuivons à l'heure actuelle, nous ajouterons que ces derniers résultats du savant espagnol nous paraissent susceptibles d'une interprétation différente. Et le bacille obtenu par le médecin de Barcelone fût-il vraiment atténué, il y a loin de cette bactérie poussant en longs filaments, et dans l'espace de vingt-quatre heures, se colorant par les réactifs ordinaires et ne résistant plus à la méthode d'Ehrlich, au bacille de Koch observé dans la tuberculose des scrofuleux. Nos conclusions anciennes gardent de ce fait toute leur autorité.

III

# LES POISONS
# DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN

Nous arrivons maintenant à une série de mémoires qui marquent une orientation nouvelle de nos recherches en tuberculose. Notre thèse inaugurale peut être considérée comme la première étape de l'étude que nous avons faite des poisons du bacille tuberculeux humain; les autres mémoires : *la dégénérescence caséeuse* des lésions tuberculeuses, *la pneumonie tuberculeuse*, *la sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse*, représentent des acquisitions successives.

On peut dire que l'étude des poisons du bacille tuberculeux date des recherches de R. Koch sur la tuberculine. Le reproche qu'on pourrait peut-être faire au grand savant berlinois, c'est d'avoir négligé l'étude physiologico-pathologique des substances tirées du bacille de la tuberculose. La tuberculine a été bien plus étudiée au point de vue de sa valeur diagnostique ou curative chez les tuberculeux qu'au point de vue de ses réactions cliniques et surtout anatomiques chez l'animal sain. En montrant que les corps de bacilles tuberculeux tués par la chaleur sont capables de produire la suppuration, R. Koch avait pourtant indiqué une des voies les plus fécondes à suivre. C'est cette voie que nous avons choisie.

**Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement.** (PREMIER MÉMOIRE.) (XIII.)

Avant d'entreprendre la série de recherches dont nous venons de parler, il nous a semblé intéressant d'étudier les produits de la distillation des cultures en bouillon, du bacille tuberculeux humain. On sait en effet que pour préparer la tuberculine, Koch réduisait au 1/10, par l'ébullition, le bouillon glycériné où s'était développé le bacille de la tuberculose. En procédant ainsi, les 9/10 du bouillon s'évaporent et échappent à l'étude. Nous les avons recueillis et en avons recherché la toxicité chez l'animal sain et chez l'animal tuberculeux, leur pouvoir *immunisant ou curateur*.

Chez l'animal sain, ces produits de la distillation sont toxiques; leur toxicité est d'autant plus élevée qu'on s'adresse aux fractions ultimes de la distillation. Pour n'en citer qu'un exemple, nous avons vu dans un cas le cobaye qui avait reçu les produits distillés en dernier lieu, mourir très vite, après deux injections successives de 5 centimètres cubes, tandis que le cobaye qui avait reçu le liquide distillé au début a survécu plus de six mois à une injection de 25 centimètres cubes.

L'action *irritative* et *nécrosante* des substances qui distillent à la fin de l'opération est également plus grande. Avec elles, nous avons observé la production de plaques de nécrose, de véritables *chancres tuberculeux*, au point où avait été pratiquée l'injection.

Chez l'animal tuberculeux, ces produits de la distillation élèvent la température, à l'instar de la tuberculine, ils précipitent la mort des animaux, qui succombent après vingt à trente jours, tandis que les témoins survivent de quatre-vingts à cent jours après l'inoculation, par des bacilles de Koch virulents.

Nous nous sommes également assuré que ces produits de la

distillation injectés préventivement ne procurent à l'animal qui les a reçus aucune immunité contre la maladie.

*Les poisons du bacille tuberculeux à manifestations locales.*

Du jour où R. Koch eut montré que les bacilles tuberculeux tués par la chaleur gardent la propriété de provoquer certaines lésions locales de la tuberculose, et notamment la *suppuration*, il devint évident que ces corps bacillaires agissaient par une toxine et non par leur évolution biologique au sein des tissus. Quelle était cette toxine? Était-il possible de la séparer des cadavres bacillaires ? Là était le double problème à résoudre.

Hammerschlag le premier avait montré que les bacilles tuberculeux renferment une notable proportion de substances grasses, pouvant aller jusqu'à 27 p. 100 de leur poids total. L'étude chimique de ces produits a été faite par la suite, notamment en Allemagne, et on a vu que leur composition les rapprochait des *cires*. Mais personne avant nous n'avait eu l'idée de les étudier au point de vue de leur action chez l'animal.

A cause des rapports de ces produits avec les matières grasses, il était tout naturel d'en tenter l'extraction à l'aide des corps qui ont une action dissolvante sur les graisses. Nous avons successivement employé l'*éther*, le *chloroforme*, un mélange à volume égal d'*éther* et de *chloroforme*, le *xylol* et la *benzine*. A la suite d'essais successifs, nous nous sommes arrêté aux deux premiers de ces corps, qui nous ont conduit aux résultats suivants.

On fait agir pendant quarante-huit heures l'éther ordinaire sur des bacilles tuberculeux humains portés préalablement à la température de 115 degrés pendant cinq minutes. On filtre sur papier buvard d'abord, pour séparer la plus grande partie des masses bacillaires de l'éther, puis sur bougie Chamberland. On obtient ainsi un liquide clair, transparent, plus ou moins teinté en jaune ou en jaune orangé. En s'évaporant, l'éther abandonne une substance qui n'est autre que l'extrait éthéré du bacille tuberculeux;

nous lui avons donné le nom d'*éthérine*. C'est un corps gras, onctueux au toucher, d'une odeur caractéristique, rappelant celle du pain d'épice frais. Sa couleur est jaune ou orangé. Il paraît totalement insoluble dans l'eau à la température ordinaire, mais en le triturant dans ce liquide légèrement alcalinisé avec de la soude caustique au 1/3, on parvient à le réduire en fines particules qui restent longtemps en suspension, et donnent à l'ensemble un aspect laiteux.

L'*extrait chloroformé* ou *chloroformine* obtenu en faisant agir le chloroforme sur des bacilles tuberculeux portés à 115 degrés pendant cinq minutes, se rapproche par plus d'un point de l'extrait éthéré. Il est aussi gras, onctueux au toucher, mais d'aspect plus cassant, et en couche mince il est transparent comme de la corne. Il est aussi insoluble dans l'eau, et sa trituration dans ce liquide exige une manipulation plus prolongée pour le réduire en fines particules.

Ces deux extraits, *éthérine* et *chloroformine*, prennent la réaction d'Ehrlich comme le bacille de Koch, c'est-à-dire qu'ils se colorent par le liquide de Ziehl ou la fuchsine anilinée à chaud et résistent à la décoloration par l'acide azotique étendu.

### LA SUPPURATION D'ORIGINE TUBERCULEUSE

L'action de l'éthérine et de la chloroformine chez les animaux est intéressante à envisager, suivant qu'on les injecte sous la peau, dans le péritoine ou dans certains parenchymes, comme le poumon.

En suspension dans l'eau stérilisée, l'extrait éthéré injecté sous la peau du cobaye ou du lapin produit dans les vingt-quatre heures qui suivent une nodosité d'un volume variable avec la dose introduite. Cette nodosité est dure, parcheminée, et tout autour d'elle se voit une congestion œdémateuse, parfois fort accusée. Dans les jours qui suivent, le centre de la nodosité se ramollit, devient fluctuant, l'inflammation périphérique s'atténue.

Puis on assiste à la formation d'une eschare au centre de l'abcès, qui en s'éliminant laisse échapper un pus épais, d'aspect caséeux. A ce moment, l'ulcération présente tous les caractères du chancre tuberculeux obtenu par l'inoculation du bacille de Koch virulent. Par la suite, les parties ulcérées se détergent, et après un temps variable, mais qui peut aller jusqu'à plusieurs mois, une cicatrice lisse, unie, parfois légèrement transparente, se forme. L'état général des animaux qui ont reçu ces injections est peu modifié, et c'est là une preuve que l'extrait éthéré agit surtout localement.

Injecté dans les mêmes conditions, l'extrait chloroformé entraîne des réactions à peu près semblables, mais avec quelques variantes. A dose égale, la nodosité est moins volumineuse, l'inflammation périphérique moins accusée. Une ulcération chancreuse peut survenir dans les jours suivants; parfois, l'abcès ne s'ouvre pas à l'extérieur; il est bridé et retenu par une carapace épaisse de tissus fibreux. Quand le chancre se produit, il laisse après sa guérison une cicatrice plus épaisse.

D'après ces résultats, nous avons conclu que la *suppuration* des lésions tuberculeuses est due, en partie du moins, à des substances qui adhèrent intimement au bacille de Koch. Ces substances ne sont pas détruites par une température de 115 degrés, pendant plusieurs minutes, et on peut les extraire des cadavres bacillaires, en faisant agir sur ces derniers l'*éther* ou le *chloroforme*.

Mais la suppuration tuberculeuse n'est pas une suppuration banale. Elle est généralement formée par un pus épais, grumeleux, caséeux. Cet aspect du pus s'observe surtout dans les cas où on injecte des produits dissous par l'éther. L'extrait éthéré semble plus caséifiant que l'extrait chloroformé, même injecté sous la peau des animaux. Nous verrons cette différenciation des deux extraits s'affirmer d'une façon plus éclatante encore à la suite de leur injection dans le poumon. Mais avant d'aborder cette étude, que nous regardons comme la partie capitale de notre œuvre, nous devons dire quelques mots des tentatives de vaccination et de traitement que nous avons entreprises à l'aide de ces deux

toxines. Des cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux humains virulents ont reçu, par la suite, en injections sous-cutanées, et à différentes reprises, soit l'extrait éthéré, soit l'extrait chloroformé. La mort de ces animaux ainsi traités est survenue aussi rapidement que celle des témoins qui avaient seulement reçu les cultures virulentes. En injections préventives, ces extraits n'ont manifesté, non plus, aucun pouvoir immunisant contre la tuberculose. Ces résultats nous avaient amené à conclure, dans notre thèse inaugurale, que la vaccination préventive ou curative de la tuberculose ne devait point être cherchée à l'aide des produits tirés du bacille de Koch. C'était là une affirmation hasardée et que les faits observés depuis tendent à infirmer. Des recherches poursuivies depuis bientôt quatre ans, dans une voie différente, nous permettent de penser aujourd'hui que cette conclusion n'était pas exacte. Mais il s'agit là de travaux encore à l'étude, et nous n'avons point à les exposer ici.

### La caséification des lésions tuberculeuses. (XVI.)

Le génie de Laënnec avait prévu l'importance de la caséification dans le processus tuberculeux : « La caséification est la fin naturelle du tubercule, c'est le signe par excellence de la tuberculose », avait dit l'immortel inventeur de l'auscultation ; et cette proposition a été confirmée depuis par un grand nombre de travaux.

Bien des opinions ont été exprimées pour expliquer la cause intime de cette caséification. Niemeyer, tout en séparant la pneumonie caséeuse de la tuberculose, à la suite de Reinhardt et de Virchow, admettait que la caséification est surtout le fait du tassement des éléments cellulaires dans les alvéoles. « Une pneumonie conduit d'autant plus facilement à la phtisie que l'accumulation des éléments cellulaires dans les alvéoles est plus considérable et qu'elle a persisté plus longtemps, attendu que ces

conditions sont favorables à la métamorphose caséeuse de l'infiltration inflammatoire. »

Quelques années plus tard, H. Martin attribuait la caséification à l'oblitération artérielle. Sous l'influence de l'endartérite oblitérante progressive des petits vaisseaux qui alimentent le tubercule, les éléments de ce dernier mal nourris, subiraient la dégénérescence caséeuse.

J. Grancher, Charcot, Hérard et Cornil protestaient contre ce rôle de l'oblitération artérielle, dans le processus caséeux. Tous faisaient remarquer que les lésions d'endartérite peuvent manquer au niveau du tubercule caséifié, et quand elles existent, elles sont toujours tardives.

Pour Hérard et Cornil, la caséification commençante était due à l'action exclusive des bacilles sur les épithéliums. Le bacille amène la mort de la cellule aussitôt qu'il en a épuisé tous les matériaux de nutrition. D'après cette conception, la vie du bacille est nécessaire pour amener la caséification. Cette opinion trouva momentanément un appui dans les travaux de Prudden et Hodenpyl. Ces deux auteurs, à la suite de Koch, inoculent des bacilles tuberculeux tués par la chaleur, à différents animaux.

Quand l'injection a été faite dans le sang, on trouve un semis de tubercules dans tous les organes, mais jamais on n'y observerait de dégénérescence caséeuse, comme dans les vrais tubercules. Les bacilles tuberculeux vivants seuls seraient susceptibles de donner naissance à la substance spéciale qui détermine le processus de caséification.

Straus et Gamaleia, qui ont poursuivi des recherches du même ordre, ont vérifié dans leurs grandes lignes les résultats obtenus par les auteurs américains ; mais ils ont vu que les bacilles morts étaient capables de provoquer la dégénérescence caséeuse des lésions tuberculeuses.

Restait à déterminer par quelle substance le bacille tuberculeux vivant ou mort provoquait la caséification. Nous avons démontré que l'extrait éthéré était la cause de ce processus. Que l'injection

soit pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans les organes, et notamment dans les poumons, les modifications cellulaires qui se produisent sont toujours du même ordre. On voit survenir une nécrose des éléments, et les noyaux des cellules ainsi mortifiées ne se colorent plus par les réactifs habituels. Si l'injection d'éthérine a été faite dans le poumon, les masses dégénérées se fragmentent, les parois des bronches en contact avec les zones du poumon envahies subissent le même sort, et l'élimination à l'extérieur des masses mortifiées laisse à leur place des excavations qui ont tous les caractères des cavernes tuberculeuses observées en clinique humaine. Ce qui montre, d'une façon péremptoire, que l'*éthérine* est la cause de la caséification des lésions tuberculeuses, c'est la formation rapide de cavernes chez le lapin, à la suite de l'injection de cette substance, tandis qu'on les provoque rarement, et de toute façon après un temps bien plus long, quand on injecte au même animal des bacilles tuberculeux vivants ou morts. Dans ce dernier cas, la substance caséifiante contenue dans les corps bacillaires y est mélangée à des produits variés ; intimement unie aux bacilles, elle n'est extraite par les tissus qu'avec lenteur, elle ne saurait produire ces effets rapides et intenses du poison caséifiant isolé.

### La pneumonie tuberculeuse. (XVIII.)

L'étude de la pneumonie tuberculeuse a suscité des travaux nombreux et des polémiques prolongées.

Pendant plus de vingt ans, elle a servi de terrain de bataille aux champions de l'unité et de la dualité de la phtisie. Au commencement du siècle dernier, Laënnec l'avait décrite sous le nom d'infiltration tuberculeuse. Vers 1850, Reinhardt lui donna le nom de pneumonie caséeuse et la sépara de cette dernière affection. En Allemagne, il fut suivi par Virchow, Niemeyer, et, en France, par de nombreux et éminents observateurs.

Après les beaux travaux de Grancher, de Thaon et de toute l'école anatomo-pathologique française, après la découverte de l'inoculabilité de la tuberculose par Villemin, et celle du bacille par R. Koch, l'unité de la phtisie sembla définitivement établie; le fait que le bacille de Koch se trouvait tout aussi bien dans l'infiltration tuberculeuse de Laënnec que dans la granulation grise, et pouvait les reproduire quand on l'inoculait aux animaux, reléguait définitivement au rang des erreurs la conception ancienne de Reinhardt.

Depuis quelques années cependant, tendait à revivre, au nom même de la bactériologie, le dualisme défendu autrefois par Virchow.

Il n'était plus question, sans doute, de rejeter du cadre de la tuberculose la pneumonie caséeuse; mais les poussées pneumoniques prétuberculeuses, la pneumonie banale, n'étaient plus le fait du bacille de Koch, mais d'infections surajoutées; le bacille tuberculeux envahissait secondairement ces régions hépatisées pour en amener la caséification.

Les travaux de R. Koch, de Czaplewsky, de Cornet, en montrant les nombreux microbes associés aux bacilles tuberculeux dans les crachats des phtisiques, avaient été le point de départ de ce nouveau dualisme.

Samter ayant rencontré le Coccus pneumonicus de Friedlander, en même temps que le bacille de Koch dans l'expectoration d'un phtisique, attribuait les lésions pneumoniques trouvées à l'autopsie, autour des lésions de tuberculose ancienne, à l'action du premier microbe.

Biedert et Siegel admettaient qu'en dehors de la granulation miliaire, tout noyau tuberculeux est constitué au début par une inflammation simple.

Ziegler, Strümpell pensaient aussi que la plupart des poussées inflammatoires qui s'observent autour des foyers tuberculeux ramollis étaient le fait non du bacille tuberculeux, mais de microcoques phlogogènes contenus dans les cavernes.

En France, Mosny, Aviragnet, Marfan se ralliaient à cette doctrine. Aviragnet, dans sa thèse, était particulièrement affirmatif. Pour lui, le bacille de Koch est incapable de produire l'hépatisation, et quand celle-ci existe autour des lésions tuberculeuses, elle est l'œuvre de microbes surajoutés : le pneumocoque, le streptocoque... la pneumonie caséeuse serait d'abord une pneumonie banale avant de devenir tuberculeuse.

Ortner, dans un mémoire très documenté, fait sous la direction de Weichselbaum, distinguait dans les poumons des phtisiques deux processus pathologiques : la formation de tubercules et le développement des lésions pneumoniques. Ces deux processus diffèrent au point de vue histologique aussi bien qu'au point de vue étiologique. Les lésions pneumoniques si fréquemment observées dans la phtisie pulmonaire seraient engendrées par le microbe de la pneumonie les tubercules par le bacille de la tuberculose.

Ce retour à la conception ancienne de Virchow s'appuyait en somme sur trois ordres de faits : le manque ordinaire d'hépatisation autour des lésions tuberculeuses, la présence de microbes étrangers dans les zones hépatisées ; l'absence assez fréquente de bacilles de Koch au milieu des régions atteintes de pneumonie.

Le premier argument était sans valeur, car il y a longtemps que nos maîtres, Cornil et Grancher et aussi Renaut (de Lyon), Bard, Thaon, Riel avaient signalé l'alvéolite fibrino-catarrhale dans la broncho-pneumonie tuberculeuse. Le deuxième n'avait pas une portée bien plus grande : la présence de pneumocoque et de streptocoque dans les régions hépatisées est moins fréquente qu'on ne semble vouloir le dire, elle n'a pas été constatée par A. Fränkel et Troje, Straus ; et quand ces microbes existent, ils sont ordinairement dénués de virulence ou le fait d'une infection agonique.

Quant au troisième argument, l'absence assez fréquente du bacille de Koch dans les foyers hépatisés, il paraissait *a priori* plus important. Cependant A. Fränkel et Troje, partisans convaincus de l'unité bactériologique de la phtisie, y avaient

répondu par une ingénieuse hypothèse : ils admettaient que le processus pneumonique pouvait être provoqué, à défaut du bacille lui-même, par les produits de sécrétion du bacille provenant des tubercules avoisinants.

Si j'ai insisté longuement sur cet historique, c'était pour bien montrer où en était la question au moment ou j'entrepris mes recherches sur ce sujet. Après injections intra-trachéales, chez le cobaye et le lapin, de l'extrait éthéré du bacille tuberculeux, les lésions anatomiques observées ont établi d'une façon indiscutable les deux propositions suivantes :

1° *La pneumonie tuberculeuse, à tous ses stades : hépatisation fibrineuse, catarrhale, dégénérescence caséeuse, est le fait du bacille de Koch et non de microbes surajoutés*;

2° *Cette pneumonie est provoquée par un poison spécial sécrété par le bacille; ce poison peut être extrait à l'aide de l'éther; dilué dans l'eau stérilisée et injecté dans la trachée au cobaye et au lapin, il reproduit toutes les lésions de la pneumonie tuberculeuse.*

L'unité de la phtisie, œuvre éminemment française, était ainsi définitivement établie; et la doctrine que Laënnec et Grancher avaient fondée sur la clinique et l'anatomie pathologique recevait la sanction pathogénique, seule à l'abri de toute discussion.

Est-ce à dire que dans les poumons de phtisiques, la pneumonie ne puisse, dans certains cas, reconnaître d'autre facteur que le bacille de Koch? Telle n'a jamais été notre pensée. Le bacille tuberculeux est-il capable de produire la pneumonie? était la question mise en suspens. Nous lui avons donné une solution affirmative et qui nous paraît inébranlable. Cela nous suffit.

Il nous faut maintenant entrer dans le détail de nos expériences et des résultats auxquels elle nous ont conduit.

Quand on injecte dans la trachée du lapin ou du cobaye l'éthérine humaine préalablement triturée et mélangée à l'eau stérilisée, on observe les lésions suivantes

Si la mort survient dans les vingt-quatre ou trente-six heures qui suivent l'injection, les poumons présentent à l'œil nu l'aspect

caractéristique de l'hépatisation au premier degré; les îlots hépatisés sont répartis dans toute l'étendue des poumons avec une prédominance marquée aux bases. Des fragments pris au niveau des régions malades plongent immédiatement dans l'eau; la surface de section en est granuleuse, rouge foncé, avec des points grisâtres. Après fixation dans l'alcool et inclusion dans la paraffine, on voit sur les coupes histologiques colorées par l'hématéine-éosine, la méthode de Weigert ou la thionine, les lésions suivantes : la plupart des alvéoles sont remplis d'exsudats fibrineux formant des mailles, des réseaux très élégants (Cf. Pl. 1, fig. 1). Des cellules rondes plus ou moins nombreuses et quelques globules rouges sont répandus au milieu de la fibrine. Les territoires d'inflammation sont manifestement ordonnés par rapport aux bronches. L'épithélium de ces dernières est en partie desquamé, leur lumière est occupée par de nombreuses cellules épithéliales ou embryonnaires.

Quand l'animal survit plus longtemps à la première injection — quinze à vingt jours — les lésions ont un aspect un peu différent; l'hépatisation grise remplace l'hépatisation au premier degré dans la plupart des foyers. A la coupe, l'état granuleux est moins net. Histologiquement, les lésions sont toujours ordonnées par rapport aux bronches; la lumière de ces dernières est remplie de cellules épithéliales détachées de la paroi et de cellules rondes; leurs parois sont envahies, dissociées par de nombreuses cellules embryonnaires. En certains points, ces derniers éléments forment entre les différentes tuniques de la bronche de véritables petits abcès en miniature.

Les alvéoles les plus rapprochés de la bronche sont le siège d'un processus catarrhal très accusé. On y voit de nombreuses cellules rondes et quelques cellules endothéliales desquamées. Le protoplasma de ces dernières est granuleux, mal coloré; par endroits, le noyau laisse échapper sa chromatine. Dans les alvéoles plus éloignés, quelques réseaux fibrineux se mêlent à l'élément cellulaire; mais, tandis que chez l'animal qui succombe rapide-

ment le processus fibrineux domine le processus catarrhal, ici c'est le contraire que l'on observe (Cf. Pl. I, fig. 2).

Quand l'éthérine humaine est injectée par doses fractionnées et répétées, la survie peut se prolonger plusieurs mois et les lésions pulmonaires constatées à l'autopsie revêtent l'aspect classique de la pneumonie caséeuse lobaire. Les lobes hépatisés ont triplé de volume. A la coupe, ils présentent l'aspect de l'hépatisation grise, avec noyaux caséeux abondants. Les bronches sont remplies de pus caséux. Sur les préparations histologiques, les alvéoles sont pleins de cellules embryonnaires et de cellules épithéliales desquamées contenant un ou plusieurs noyaux. Quelques noyaux, en train de se fragmenter, laissent échapper leur chromatine. Plusieurs cellules sont en dégénérescence caséeuse manifeste, mais cette dernière lésion est particulièrement marquée dans certaines régions. Là, parois et cavités alvéolaires sont envahies par des masses de cellules à contours mal définis, à noyaux ne se colorant presque plus. En se fusionnant par leurs bords, ces cellules forment des amas d'aspect vitreux que parcourent en tous sens des craquelures (Cf. Pl. I, fig. 3).

Avec l'éthérine humaine, en injections trachéales, nous n'avons jamais constaté la formation de cellules géantes bien nettes. Nous verrons qu'elles sont au contraire la règle, à la suite de l'injection de chloroformine.

Les lésions que nous venons d'étudier sont-elles le fait de la substance injectée? A cela, aucun doute ne nous paraît possible. Immédiatement après la mort de nos animaux, nous procédions à leur autopsie. Dans tous les cas, plusieurs tubes d'agar ont été ensemencés avec des fragments puisés en différents points du poumon, et de préférence au niveau des régions les plus atteintes ; nos tubes mis à l'étuve à 37 degrés n'ont jamais donné lieu à aucune végétation. Dans un cas, de nombreux ensemencements ont été faits avec le détritus caséeux contenu dans la lumière d'une bronche, tous sont restés stériles.

La conclusion générale que nous avons dégagée de ces travaux,

c'est que, contrairement à ce que l'on a écrit dans ces dernières années, la pneumonie tuberculeuse, à tous ses stades, n'est pas le fait d'une infection secondaire, mais du bacille de Koch. Ce bacille agit, en partie du moins, par une toxine, l'éthérine; et celle-ci diffusant à une certaine distance du bacille pourra provoquer des lésions pneumoniques là où, bactériologiquement, le bacille de Koch est absent.

### La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse, la phtisie fibreuse. (XIX.)

Nous avons déjà fait remarquer les similitudes et les différences d'action qui caractérisent les extraits éthéré et chloroformé du bacille tuberculeux, en injection sous-cutanée. Il était à prévoir qu'elles se poursuivraient en injection intra-trachéale; mais au moment où nous commencions l'étude de la chloroformine, en injection dans le poumon, nous étions loin de supposer les résultats auxquels nous a conduit l'expérimentation.

Depuis les recherches de Laënnec, de Cruveillier et surtout de M. Grancher, on sait que toute lésion tuberculeuse est caractérisée par la double évolution fibro-caséeuse. Nous venons de voir que la caséification était causée par un poison tuberculeux spécial, l'*éthérine*. On pouvait penser que la sclérose reconnaissait un poison analogue. Dans notre mémoire sur la dégénérescence caséeuse, nous avions même supposé que la double évolution fibro-caséeuse du tubercule était le fait d'une même toxine. « La double évolution caséeuse et fibreuse du tubercule, écrivions-nous, est commandée par la plus ou moins grande abondance de la substance caséifiante; abondant, le tubercule dégénère en masse, mais toujours au centre avant la périphérie. Quand la toxine est discrète, le centre seul est frappé irrémédiablement, et la zone embryonnaire périphérique, légèrement irritée, enkyste par une formation fibreuse la partie centrale caséifiée. » Les faits expéri-

mentaux, qu'il nous reste maintenant à exposer, n'ont pas confirmé cette manière de voir. *Dans sa forme extensive, la sclérose tuberculeuse est produite par un poison différent de celui qui engendre la caséification, et à la double évolution caséeuse et fibreuse du tubercule correspond une double cause pathogénique.*

Parallèlement à ce qui a été fait pour l'extrait éthéré, nous avons injecté dans la trachée de lapins ou de cobayes l'extrait chloroformé dilué dans l'eau stérilisée.

La survie de l'animal est-elle de peu de jours, les poumons présentent à l'œil nu, et suivant les points, des lésions de congestion ou d'hépatisation. En pratiquant des coupes histologiques sur les fragments les plus atteints, on note que les parois alvéolaires très épaissies sont infiltrées de cellules embryonnaires; la lumière des alvéoles est rétrécie, elle renferme, là de fines granulations fibrineuses, ailleurs des cellules endothéliales détachées de la paroi et tuméfiées, et quelques cellules embryonnaires. Par places, les capillaires dilatés sont remplis de globules rouges. Le maximum des lésions siège constamment autour des bronches. Leur cavité est pleine de cellules cylindriques desquamées, tandis que leur paroi épaissie est infiltrée de nombreux éléments embryonnaires. Les vaisseaux sanguins sont vides ou thrombosés et leur paroi est aussi entourée et infiltrée de nombreuses cellules rondes.

Chez les animaux qui survivent plus longtemps aux premières injections, de quatre à cinq semaines, les lésions sont déjà différentes. Les poumons indurés sont rénitents à la palpation. Histologiquement, à côté de régions où l'on retrouve les altérations que nous venons de décrire, on en rencontre d'autres, et ce sont les plus répandues, où abonde le tissu conjonctif néoformé. Les parois alvéolaires ont une épaisseur considérable, elles sont formées de nombreuses fibrilles conjonctives et de quelques cellules étoilées et embryonnaires. Les cavités des alvéoles, de forme et de dimensions variables, sont pleines de grosses cellules épithéliales, à un ou plusieurs noyaux. Les

cellules géantes n'y sont point rares. La plupart renferment de dix à quinze noyaux, mais dans les plus grandes, on peut en compter jusqu'à trente. Ces cellules géantes, toujours situées dans les cavités alvéolaires, sont le plus souvent entourées de cellules épithéliales; quelquefois elles sont isolées dans l'alvéole et à elles seules peuvent en combler la lumière. (Cf. Pl. II, fig. 1.)

A un degré plus avancé de l'altération anatomique, parois et cavités des alvéoles sont confondues et envahies par de larges bandes de tissu conjonctif néoformé. Ce dernier est composé de fines fibrilles avec quelques rares cellules aplaties. Les fibrilles se teintent légèrement par l'éosine ou le picro-carmin. (Cf. Pl. II, fig. 2.) Dans les mailles circonscrites par les fibrilles, on rencontre fréquemment de belles cellules géantes. Au milieu du tissu néoformé se voient des cavités de dimensions variables. De forme quelquefois arrondie, le plus souvent aplatie, allongée, elles sont tapissées sur leur surface interne par des cellules cubiques ou cylindriques. Ces cavités représentent des alvéoles modifiées par le processus scléreux (Cf. Pl. II, fig. 2). En cette circonstance, l'aspect des préparations rappelle trait pour trait les lésions observées dans la *phtisie fibreuse* de l'homme. Qu'on veuille bien se reporter à la figure empruntée à un mémoire de notre maître, M. le Professeur Cornil, sur la sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse, et on pourra juger de la ressemblance des altérations cliniques et expérimentales.

Quand les animaux ont survécu plusieurs mois aux premières injections d'extrait chloroformé, les poumons sont ratatinés, rétractés par des brides fibreuses, les bords en sont emphysémateux. La plèvre viscérale est épaissie, sclérosée et des bandes de tissu conjonctif partent de cette dernière et cloisonnent le tissu hépatisé du poumon.

Sur les coupes histologiques faites dans ces points, on ne retrouve plus trace de la structure normale de l'organe. Des trousseaux de tissu conjonctif bien coloré et formés de fibrilles ondulées, à point de départ bronchique ou interlobulaire, enva-

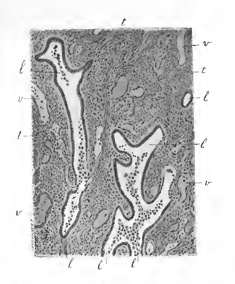



Figure empruntée au mémoire de M. Cornil. — Elle représente à un grossissement de 200 diamètres plusieurs des alvéoles pulmonaires dessinés dans la figure précédente. (Cf. *Bull. Soc. anat.*, janvier 1899, p. 26.)

*t*, tissu conjonctif riche en cellules conjonctives anastomosées, en leucocytes et en vaisseaux volumineux *v*, *v*. Ces capillaires sont plus ou moins dilatés. Les alvéoles *l*, *l*, *l*, *l* sont étroits, allongés, festonnés, tapissés partout de cellules cubiques rapprochées ou de cellules cylindriques. Leur lumière contient des cellules épithéliales libres et devenues globuleuses, quelques leucocytes et de grosses cellules épithéliales contenant plusieurs noyaux.

hissent, dissèquent les alvéoles. Parfois une alvéole, un acinus, un lobule sont isolés par ces bandes épaisses de tissu fibreux. Des cavités alvéolaires ayant gardé leur forme, ou aplaties, déformées, sont pleines de grandes cellules épithéliales à un ou plusieurs noyaux; d'autres sont presque totalement remplies par des cellules géantes (Cf. Pl. III, fig. 3). Dans toutes les lésions pulmonaires provoquées par l'injection de chloroformine, à quelque degré que ce soit, nous n'avons jamais observé la dégénérescence caséeuse. On rencontrait bien çà et là des amas de cellules épithéliales et embryonnaires tassées les unes contre les autres, mais elles se coloraient encore très activement par les réactifs ordinaires.

Ainsi, après avoir établi que l'extrait éthéré du bacille tuberculeux produisait la pneumonie caséeuse à tous ses stades anatomiques, nous avons montré que la pneumonie tuberculeuse interstitielle, la phtisie fibreuse, en un mot, était tributaire de l'extrait chloroformé. Une notion nouvelle dominait désormais la pathogénie du processus tuberculeux. Les deux modes d'évolution de tout tubercule, la caséification et la sclérose, relèvent de deux poisons différents. Contrairement à notre première hypothèse, ce n'est plus dans la faible imprégnation des tissus par le poison caséifiant qu'il faut chercher la genèse de la sclérose tuberculeuse; elle est le fait d'un poison tuberculeux déterminé. A la spécificité microbienne s'ajoute la spécificité toxique; et de même que la structure histologique du tubercule évoque l'idée du bacille de Koch comme cause génératrice, de même, sa caséification ou son organisation fibreuse doivent nous faire penser que l'une ou l'autre toxine a manifesté son action d'une façon prédominante.

Quand on inocule à des lapins l'extrait éthéré à doses faibles et diluées, on détermine des lésions discrètes et d'évolution très lente. Même dans ces conditions, c'est encore la caséification qui se produit. Il y a bien çà et là dans le poumon des zones de tissu conjonctif néoformé, autour des amas caséeux notamment; mais ce

n'est pas la sclérose intense, diffuse, provoquée par l'injection de l'extrait chloroformé.

Il n'est pas juste non plus de prétendre que la sclérose tuberculeuse soit le résultat de la lente évolution du processus tuberculeux. Cliniquement, toute phtisie fibreuse est généralement lente, elle épargne longtemps la vie, au moins dans la majorité des cas. Il n'en va pas toujours ainsi, au point de vue anatomique.

La transformation fibreuse de la lésion tuberculeuse peut s'opérer avec une grande rapidité, témoin le fait suivant emprunté au service de M. Rendu.

Un homme succombe, après cinq semaines de maladie, à une broncho-pneumonie tuberculeuse. Les coupes histologiques du poumon montrent, à côté d'amas caséifiés, des trousseaux de tissu conjonctif néoformé très étendus. Les cellules géantes étaient nombreuses.

Dans les points envahis par le tissu fibreux, il y avait similitude d'aspect avec les lésions expérimentales obtenues chez nos lapins, après un mois d'injections.

Ce sont là deux exemples probants de la rapidité avec laquelle peut s'effectuer la sclérose d'origine tuberculeuse.

L'évolution fibreuse du tubercule a été envisagée jusqu'ici comme soumise uniquement à la qualité du terrain sur lequel se développe la lésion. Selon sa constitution humorale et ses réactions cellulaires, l'organisme ferait de la sclérose ou de la caséification. C'était laisser la part trop petite à l'agent causal de la tuberculose.

On sait, en effet, que les éléments élaborés par tout être vivant varient avec le milieu où il évolue, les conditions et l'époque de cette évolution. Il n'en saurait exister différemment pour le bacille tuberculeux. C'est dans cet ordre d'idées, sans doute, bien plus que dans l'origine du microbe, qu'il faut chercher la cause de l'évolution anatomique des lésions tuberculeuses. En amenant l'agent morbide à produire l'une ou l'autre toxine en excès,

poison sclérosant ou caséifiant, certains organismes feront tantôt du tissu fibreux, tantôt de la caséification.

L'organisme humain d'ailleurs n'est pas un milieu inerte; il se modifie sans cesse au contact des influences nutritives, toxiques et infectieuses. Et ces modifications bonnes ou mauvaises, suivant le cas, peuvent donner la clé des allures parfois si mobiles de formes cliniques et anatomiques de la maladie. Dans le même poumon, à des âges différents, on peut constater des tubercules fibreux étendus et des lésions caséeuses avancées, témoignant du changement survenu dans la qualité des poisons sécrétés.

La sclérose est encore regardée aujourd'hui comme le mode de guérison du tubercule. En clinique, c'est le but recherché par tous les thérapeutes; en expérimentation, c'est le désir avoué de la majorité des chercheurs. Les animaux traités meurent-ils avec une tendance à la sclérose de leurs tubercules, on en conclut à la valeur quasi spécifique du médicament. La solution définitive du problème ne saurait être ainsi posée. Étant donnée une lésion tuberculeuse, il n'est point indifférent, au point de vue de l'avenir du malade, de la voir évoluer vers la caséification ou la sclérose. Mais pour être moins grave que la caséification, la sclérose n'en est pas moins un processus anatomique d'évolution tuberculeuse; et dans ses formes extensives, cette évolution fibreuse de la tuberculose devient un danger d'autre sorte, mais tout aussi réel, que la dégénérescence caséeuse.

En nous reportant au malade du service de M. Rendu dont nous parlions il y a un instant, il semble juste de penser que les lésions scléreuses lui ont été tout aussi préjudiciables que les lésions caséeuses. Un territoire pulmonaire envahi par la sclérose est perdu pour l'hématose, comme le territoire voisin qui a subi l'infiltration caséeuse.

En tenant pour bien établi, grâce aux travaux de Cruveilhier et surtout de notre maître, M. Grancher, que la sclérose du tubercule est, dans la majorité des cas cliniques, un heureux aboutissant du processus tuberculeux, il est cependant permis d'espérer un mode

meilleur et plus physiologique de guérison de la tuberculose : *la résorption du tubercule amenant le retour* ad integrum *des portions atteintes*. Sans doute les tissus envahis par la sclérose ou la caséification sont définitivement perdus pour la fonction ; mais la dégénérescence caséeuse et l'organisation fibreuse sont les phases ultimes du processus tuberculeux, et les modifications anatomiques qui les ont précédées : *l'hépatisation fibrineuse, fibrino-catarrhale, l'infiltration embryonnaire, nous paraissent susceptibles d'une guérison absolue.*

Il suffit d'observer ce qui se passe chez les animaux ayant une résistance relative vis-à-vis de la tuberculose, comme le lapin, ou qui ont subi un commencement de vaccination, pour être convaincu de la justesse de cette proposition.

Après ce court exposé de nos recherches expérimentales en tuberculose, nous voudrions résumer en quelques mots l'idée fondamentale qui s'en dégage.

Nous avons montré qu'à côté de la tuberculine de Koch, il existait, adhérentes au corps du bacille tuberculeux, des toxines variées. Injectées sous la peau, dans le péritoine ou dans le poumon des animaux, ces toxines ont une action surtout locale ; elles diffusent à peine dans les parties environnantes du point où on les a déposées ; elles appartiennent en définitive à la catégorie des poisons insolubles, et de ces poisons relèvent les processus caractéristiques fondamentaux de tout tubercule : *la suppuration, la caséification, la sclérose.*

Poussant plus loin l'analyse, nous avons isolé par l'éther et le chloroforme deux substances. Nous avons montré que l'extrait éthéré du bacille de Koch était la cause de la pneumonie tuberculeuse à toutes ses périodes d'évolution anatomique, tandis que la pneumonie interstitielle, la phtisie fibreuse, était engendrée par l'extrait chloroformé du même bacille. Des recherches que nous exposons ici, et d'autres en cours d'étude, mais sur lesquelles il ne nous appartient pas de nous étendre plus longuement, il nous

est permis de penser que ces poisons à manifestation locale sont les plus importants du bacille tuberculeux; ils sont la cause, la raison d'être de l'évolution de tout tubercule. Si une maladie se spécifie par sa cause, les symptômes cardinaux, la rapidité de la marche, les lésions anatomiques assignent à cette cause ses modes d'action prédominants. Les bacilles de Lœffler et de Nicolaier caractérisent, le premier la diphtérie, le second le tétanos. Mais les poisons paralysants et tétanisants sécrétés respectivement par ces deux microbes, en reproduisant les symptômes fondamentaux de la maladie, se sont assignés le premier rôle, sinon le rôle spécifique, dans la production de la maladie diphtérique ou tétanique. Et c'est aussi à l'aide de ces poisons injectés aux animaux qu'on a provoqué dans le milieu intérieur de ces derniers des réactions immunisantes.

Pour ce qui est de la tuberculose, et en en revenant à la conception toujours vraie de Laënnec, d'après laquelle la caséification est le caractère dominant de la maladie, *on peut dire que le poison par excellence du bacille tuberculeux, c'est le poison caséifiant.* C'est lui surtout la cause de ces vastes infiltrations pneumoniques, et en amenant la dégénérescence la désorganisation des tissus, lui seul permet cet effondrement des organes, ces abcès géants, ces cavernes de tout un lobe pulmonaire. Il est dans la grande majorité des cas, chez l'homme, *le poison spécifique de la tuberculose*, celui contre lequel doivent aller tous nos efforts. Par lui, le bacille accomplit son œuvre la plus redoutable, par lui, les éléments anatomiques nécrosés, dégénérés, faillissent à leur tâche qui est d'éliminer, de digérer tout corps étranger vivant ou mort. Peut-être l'avenir nous apprendra à tirer d'un si grand mal le plus grand bien. Sans parler d'autres considérations, les lois de la pathologie générale nous autorisent à fonder cette espérance.

## EXPLICATION DE LA PLANCHE I

(planche X des *Arch. de méd. expér.*, 1re série, tome XI)

Fig. 1. — Coupe d'un poumon de cobaye mort environ 30 heures après l'injection, dans la trachée, de 65 *milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 3 centimètres cubes d'eau stérilisée.

Les alvéoles sont remplis de réseaux fibrineux avec et sans éléments cellulaires. Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement 300 diamètres.

Fig. 2. — Coupe d'un poumon de cobaye mort 17 jours après une première injection, dans la trachée, de 60 *milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 2 centimètres cubes d'eau stérilisée, et 24 heures après une dernière injection de 30 *milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 centimètre cube d'eau stérilisée.

Les alvéoles sont remplis d'éléments cellulaires; les réseaux fibrineux, encore apparents en certains points, sont beaucoup plus discrets. Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement, 300 diamètres.

Fig. 3. — Coupe d'un poumon de lapin. Cet animal a reçu dans l'espace de 2 mois 1/2, en 4 injections intra-trachéales successives, près de 60 *centigrammes* d'éthérine humaine diluée dans l'eau stérilisée.

Foyer de dégénérescence caséeuse parcourue par des craquelures. Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement, 70 diamètres.

## EXPLICATION DE LA PLANCHE II

(planche III des *Arch. de méd. expér.*, 1re série. tome XII)

Fig. 1. — Coupe d'un poumon de lapin mort à la suite d'injections successives, dans la trachée, d'extrait chloroformé; la mort est survenue 33 jours après la première inoculation.

Pneumonie interstitielle au début; dans la cavité alvéolaire se voient deux cellules géantes.

Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement, 400 diamètres.

Fig. 2. — Coupe empruntée au même poumon. Dans la plus grande partie de la préparation, les alvéoles ne sont plus reconnaissables. Parois et cavités sont envahies par du tissu conjonctif de nouvelle formation se teintant faiblement par l'éosine et le picro-carmin. Au milieu de ce tissu se voient des alvéoles de formes et de dimensions variables dont l'épithélium a subi un retour vers l'état cubique et cylindrique. (Comparer cette figure avec celle empruntée au mémoire de M. Cornil, pl. III de ce mémoire.)

Il est intéressant de remarquer que ces nappes de tissu conjonctif néoformé ont été obtenues après 33 jours d'injection de l'extrait chloroforme.

Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement, 80 diamètres.

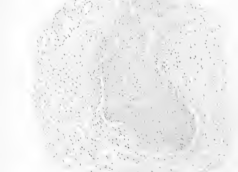
Fig. 3. — Coupe d'un poumon de lapin mort à la suite d'injections successives, dans la trachée, d'extrait chloroformé; la mort est survenue près de 5 mois après la première injection.

Pneumonie interstitielle très avancée. Le tissu conjonctif est formé de fibrilles formant des mailles assez lâches. Au milieu des bandes conjonctives, alvéoles déformés et remplis de cellules épithéliales volumineuses renfermant un ou plusieurs noyaux.

Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement, 80 diamètres.

300/1 Fig 1

Fig 2 300/1



[illegible]

Fig 3

[illegible] del. et lith. Masson & Cie Éditeurs Impies Lemercier, Paris

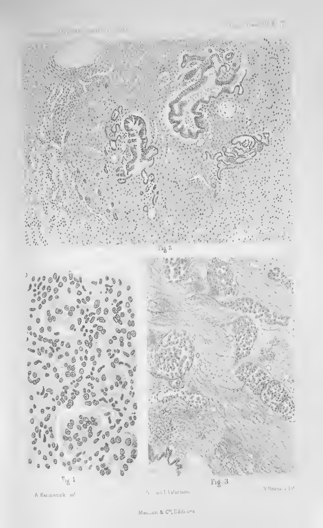


Fig 2

Fig 1

Fig 3

A Karmansk del

V Roussel lith

Masson & Cie, Editeurs

# TABLE DES MATIÈRES



Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 20531.